

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-73280

(P2003-73280A)

(43) 公開日 平成15年3月12日 (2003.3.12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/7064		A 6 1 K 31/7064	4 C 0 5 7
A 6 1 P 11/10		A 6 1 P 11/10	4 C 0 8 6
C 0 7 H 19/10		C 0 7 H 19/10	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2002-227140(P2002-227140)  
 (62) 分割の表示 特願平9-507817の分割  
 (22) 出願日 平成8年7月24日 (1996.7.24)  
 (31) 優先権主張番号 08/509, 052  
 (32) 優先日 平成7年7月31日 (1995.7.31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 598102845  
 ザ・ユニヴァーシティ・オブ・ノース・キ  
 ャロライナ・アト・チャペル・ヒル  
 アメリカ合衆国ノースカロライナ州27599,  
 チャペル・ヒル, バイナム・ホール 300  
 (72) 発明者 パウチャー, リチャード・シー, ジュニア  
 アメリカ合衆国, 27514 ノース・キャロ  
 ライナ, チャペル・ヒル, ギムガウル・ロ  
 ード 735  
 (74) 代理人 100060069  
 弁理士 奥山 尚男 (外3名)

最終頁に続く

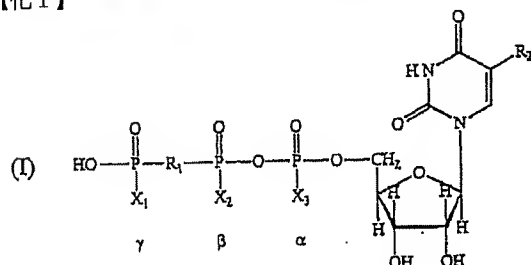
(54) 【発明の名称】 肺疾患の検出方法

(57) 【要約】

【課題】 一般に肺の診断検査、特にその収集を促進する  
 ために肺の粘液分泌物が水和される、肺の診断検査に  
 関する。

【解決手段】 被験者の少なくとも片側の肺中の粘液分  
 泌を刺激し、および/または該肺中の繊毛のビート頻度  
 を刺激する量の下記式 (I) の化合物

【化1】



(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  は、それぞれ独立してOHまたはSHで  
 あり、 $R_1$  は、0、イミド、メチレン、ジハロメチレンか  
 らなる一群から選ばれ、 $R_2$  は、HまたはBrである。)

または上記式 (I) の化合物の薬剤学的に許容可能な塩

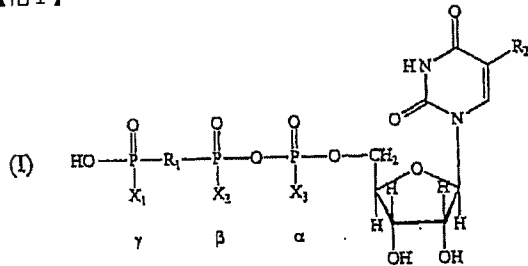
を含む、被験者の少なくとも片側の肺からの粘液検体の  
 入手を促進するために有用な医薬組成物を提供する。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 被験者の少なくとも片側の肺中の粘液分泌を刺激し、および／または該肺中の繊毛のビート頻度を刺激する量の下記式 (I) の化合物

## 【化 1】



(式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>は、それぞれ独立してOHまたはSHであり、R<sub>1</sub>は、0、イミド、メチレン、ジハロメチレンからなる一群から選ばれ、R<sub>2</sub>は、HまたはBrである。) または上記式 (I) の化合物の薬学的に許容可能な塩を含む、被験者の少なくとも片側の肺からの粘液検体の入手を促進するために有用な医薬組成物。

【請求項 2】 上記式 (I) の化合物または上記式

(I) の化合物の薬学的に許容可能な塩が、上記被験者の気道表面で約10<sup>-8</sup> から約10<sup>-1</sup> モル/リットルの濃度を達成するのに十分な量で含まれる請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】 肺粘液分泌物からの水の再吸収を阻害する有効量で、アミロライド、ベンザミル、フェナミルおよび薬学的に許容可能なそれらの塩類からなる一群から選ばれる化合物をさらに含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】 上記X<sub>2</sub>および上記X<sub>3</sub>が、OHである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】 上記R<sub>1</sub>が、酸素である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】 上記R<sub>2</sub>が、Hである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】 上記式 (I) の化合物または上記式

(I) の化合物の薬学的に許容可能な塩が、ウリジン-5'-三リン酸、ウリジン-5'-0-(3-チオ三リン酸)および薬学的に許容可能なこれらの塩からなる一群から選ばれる請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】 上記式 (I) の化合物または上記式

(I) の化合物の薬学的に許容可能な塩が、吸入可能な粒子のエアゾル懸濁状である請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、一般に肺の診断検査、特にその収集を促進するために肺の粘液分泌物が水和される、肺の診断検査に関する。なお、本発明は、国立衛生研究所 (NIH) の補助金番号HL-SP01-34322に

よる政府援助により達成された。政府は、本発明に特定の権利を有する。

## 【0002】

【従来の技術】 喀痰検体の分析は、肺癌および肺結核 (TB) 等の多くの肺疾患の治療と診断に特に重要である。

【0003】 特に、肺の微生物感染は、後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者において重大な問題である。二つの特に問題となる感染症は、ニューモシスティスカリニ (Pneumocystis carinii) 肺炎感染症とマイコバクテリア (mycobacteria) 感染症である。

【0004】 ニューモシスティスカリニ肺炎感染症は、典型的には「PCP」感染症と呼ばれる。現在、エイズ患者の約70%がこの疾患にかかるものと推定されている。PCPは、ペンタミジンイセチオネートで治療できるが、残念なことに、この治療法の副作用としてその毒性がある。従って、この疾患にかかっているエイズ患者の迅速かつ便利なスクリーニングと早期の迅速で正確なその診断が今なお必要とされている。

【0005】 マイコバクテリアは、好気性で孢子形成をしない非運動性バチルス、多様な、広範に分布する細菌の大きな科で、細胞壁脂質含有率が高く、成長速度が遅い。マイコバクテリアには、無害なものも重要な病原体となるものもある。病原性マイコバクテリウムには、ヒト結核症の病原菌であるヒト型結核菌 (*M. tuberculosis*) や、鳥型結核菌 (*Mycobacterium Avium*) 複合感染症の病原菌である鳥型結核菌 (*M. Avium*) のような非ヒト結核症マイコバクテリアが挙げられる。

## 【0006】

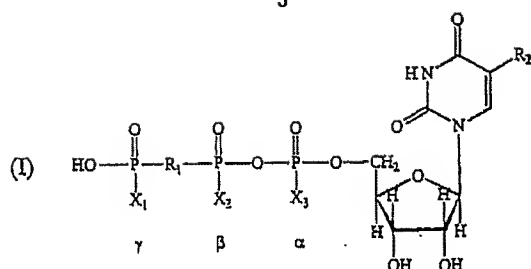
【発明が解決しようとする課題】 本出願は、一般に肺の診断検査、特にその収集を促進するために肺の粘液分泌物が水和される、肺の診断検査に関する。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明の第一の態様は、被験者の少なくとも片側の肺からの粘液検体の入手を促進する方法である。方法は、被験者の少なくとも片側の肺に、その中の肺の粘液分泌物を水和する有効量の生理学的に許容可能な塩を投与し、同時に被験者の少なくとも前記片側の肺に肺の粘液分泌物を水和する、および／またはその中の粘液分泌を刺激する、および／またはその中の繊毛のビート頻度を刺激する有効量の下記式

(I) の化合物

## 【化 2】



(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ は、それぞれ独立してOHまたはSHであり、 $R_1$ は、O、イミド、メチレン、ジハロメチレンからなる一群から選ばれ、 $R_2$ は、HまたはBrである。) または薬剂的に許容可能なその塩を投与することを含む。

【0008】方法は、前記被験者の少なくとも前記片側の肺からの粘液検体の収集段階(例えば、前記被験者が喀痰することによる)が付随するか、あるいは後続する。

【0009】被験者の少なくとも片側の肺からの粘液検体の入手を促進する方法も開示されており、該方法は、該被験者の少なくとも前記片側の肺に肺の粘液分泌物を水和する、および/またはその中の粘液分泌を刺激する、および/またはその中の繊毛のビート頻度を刺激する有効量の上記式(I)の化合物または薬剂的に許容可能なその塩を投与し、次いで粘膜検体を前記被験者の少なくとも前記片側の肺から収集することを含む。収集された粘液検体は、次いで前記被験者における肺疾患(例えば、微生物感染症、癌、その他)の有無に関して分析することができる。

【0010】本発明の第二の態様は、被験者の少なくとも片側の肺からの粘液検体の収集を促進するのに有用な医薬組成物で、この組成物は、肺の粘液分泌物を水和する有効量の生理学的に許容可能な塩、および肺の粘液分泌物を水和する有効量の上記式(I)の化合物または薬剂的に許容可能なその塩のいずれか一方を、単独または組み合わせて含む。組成物は液体組成物でも、乾燥粉末組成物でもよい。

【0011】本発明の具体的内容を例示すれば以下となる。

(1) 被験者の少なくとも片側の肺に、該肺中の肺粘液分泌物を水和し、および/または該肺中の繊毛のビート頻度を刺激する有効量の生理学的に許容可能な塩を投与し、同時に、上記被験者の少なくとも上記片側の肺に、上記肺の肺粘液分泌物を水和する有効量の上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剂的に許容可能な塩を投与することを含む、被験者の少なくとも片側の肺からの粘液検体の入手を促進する方法。

(2) 上記記生理学的に許容可能な塩を、該塩と、上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剂的に許容可能な塩のいずれか一方を含む水溶液の投与により投与する上記(1)に記載の方法。

(3) 上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剂的に許容可能な塩を、上記被験者の気道表面で約 $10^{-9}$ から約 $10^{-1}$ モル/リットルの濃度を達成できる十分な量で投与する上記(1)に記載の方法。

(4) 肺粘液分泌物から水の再吸収を阻害する有効量で、アミロライド、ベンザミル、フェナミルおよび薬剂的に許容可能なこれらの塩類からなる一群から選ばれた化合物を、上記被験者へ同時に投与することをさらに含む上記(1)に記載の方法。

(5) 上記 $X_2$ および上記 $X_3$ が、OHである上記(1)に記載の方法。

(6) 上記 $R_1$ が、酸素である上記(1)に記載の方法。

(7) 上記 $R_2$ が、Hである上記(1)に記載の方法。

(8) 上記化合物が、ウリジン-5'-三リン酸、ウリジン-5'-0-(3-チオ三リン酸)および薬剂的に許容可能なこれらの塩類からなる一群から選ばれた上記(1)に記載の方法。

(9) 上記生理学的に許容可能な塩が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化コリン、およびN-メチル-D-グルカミンクロライドからなる一群から選ばれた上記(1)に記載の方法。

(10) 上記生理学的に許容可能な塩が、塩化ナトリウムである上記(1)に記載の方法。

(11) 上記被験者の上記少なくとも片側の肺から粘液検体を収集する段階をさらに含む上記(1)に記載の方法。

(12) 上記生理学的に許容可能な塩と、上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剂的に許容可能な塩のいずれか一方とを、それらを含む吸入可能な粒子のエ어로ゾル懸濁を、上記被験者の上記少なくとも片側の肺に投与することにより投与する上記(1)に記載の方法。

(13) 被験者の少なくとも片側の肺に、該肺中の肺粘液分泌物を水和し、および/または該肺中の繊毛のビート頻度を刺激する有効量の上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剂的に許容可能な塩を投与することを含む、そしてその後上記被験者の上記少なくとも片側の肺から粘液検体を収集することを含む、被験者の少なくとも片側の肺からの粘液検体の入手を促進する方法。

(14) 上記被験者の肺疾患の有無を検出するために上記粘液検体を分析する段階をさらに含む上記(13)に記載の方法。

(15) 上記生理学的に許容可能な塩を、該塩と、上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剂的に許容可能な塩のいずれか一方を含む水溶液を投与することにより投与する上記(13)に記載の方法。

(16) 上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剂的に許容可能な塩を、上記被験者の気道表面で約 $10^{-9}$ から約 $10^{-1}$ モル/リットル、または約 $10^{-9}$ か

ら約 $10^{-1}$  モル/リットルの濃度を達成するのに十分な量で投与する上記(13)に記載の方法。

(17) 肺粘液分泌物からの水の再吸収を阻害する有効量で、アミロライド、ベンザミル、フェナミルおよび薬剤学的に許容可能なそれらの塩類からなる一群から選ばれる化合物を、上記被験者に同時に投与することをさらに含む上記(13)に記載の方法。

(18) 上記 $X_2$  および上記 $X_3$  が、OHである上記(13)に記載の方法。

(19) 上記 $R_1$  が、酸素である上記(13)に記載の方法。 10

(20) 上記 $R_2$  が、Hである上記(13)に記載の方法。

(21) 上記化合物が、ウリジン-5'-三リン酸、ウリジン-5'-0-(3-チオ三リン酸)および薬剤学的に許容可能なこれらの塩からなる一群から選ばれる上記(13)に記載の方法。

(22) 上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剤学的に許容可能な塩を、それらを含む吸入可能な粒子のエ어로ゾル懸濁を上記被験者の上記少なくとも片側の肺に投与することにより投与する上記(13)に記載の方法。 20

(23) 肺粘液分泌物を水和する有効量の生理学的に許容可能な塩と、肺粘液分泌物を水和し、および/または繊毛のビート頻度を刺激する有効量の上記式(I)の化合物または上記式(I)の化合物の薬剤学的に許容可能な塩のいずれか一方とを組み合わせる含む、被験者の少なくとも片側の肺から粘液検体の入手を促進するために有用な医薬組成物。

(24) 上記組成物が、吸入可能な粒子を含む乾燥粉末である上記(23)に記載の組成物。 30

(25) 上記組成物が、食塩水である上記(23)に記載の組成物。

(26) 上記食塩水が、高張食塩水である上記(25)に記載の組成物。

(27) 肺粘液分泌物からの水の再吸収を阻害する有効量で、アミロライド、ベンザミル、フェナミルおよびそれらの薬剤学的に許容可能な塩類からなる一群から選ばれる化合物をさらに含む上記(23)に記載の組成物。

(28) 上記生理学的に許容可能な塩が、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化コリン、N-メチル-D-グルカミンクロライドからなる一群から選ばれる上記(23)に記載の組成物。 40

(29) 上記生理学的に許容可能な塩が、塩化ナトリウムである上記(23)に記載の組成物。

#### 【0012】

【発明の実施の形態】上記式(I)の化合物の実例となる化合物(ここでは「活性化化合物」とも呼ばれる。)には: (a) ウリジン 5'-三リン酸(UTP); (b) ウリジン 5'-0-(3-チオ三リン酸)(UTP $\gamma$ S); および (c) 5-ブ 50

ロモ-ウリジン 5'-三リン酸(5-BrUTP)が含まれる。好ましい上記式(I)の化合物は、UTP類似体のウリジン 5'-0-(3-チオ三リン酸)(またはUTP $\gamma$ S)である。これらの化合物は公知であり、あるいは公知の方法または本技術に精通する者にとって明らかな変法に従って合成できる。一般にはBoucher; N. Cusack and S.Hourani, *Annals N. Y. Acad. Sci.* 603, 172-181 (G. Dubyak and J. Fedan編, 1990)の米国特許第5,292,498号を参照。例えば、UTPは、Kenner et al., *J. Chem. Soc.* 1954, 2288 または、Halland Khorana, *J. Chem. Soc.* 76, 5056 (1954)に記載されている方法で合成できる。Merck Index, Monograph No. 9795 (第11版, 1989)参照。UTP $\gamma$ Sは、R.S. Goody and F. Eckstein, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6252 (1971)に記載されている方法で合成できる。

【0013】簡単にするために、ここでは式Iはウリジン三リン酸活性化化合物を自然界に存在するD型で示しているが、特に明示されていない限り、本発明はL型の化合物、およびD型およびL型の化合物の混合物も包含する。好ましくは、自然界に存在するD型である。

【0014】式(I)の活性化化合物は、そのものを、あるいは、それらの薬剤学的に許容可能な塩類の形態で、例えば、ナトリウムあるいはカリウム等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、またはアンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウム塩、 $NX_4^+$  (式中、Xは、炭素数1~4のアルキル基)を投与できる。薬剤学的に許容可能な塩は、親化合物の所望の生物活性を保持し、望ましくない毒性作用を発揮しない塩である。

【0015】アミロライド(amiloride) [3,5-ジアミノ-6-クロロ-N-(ジアミノメチレン)ピラジンカルボキサミドとしても知られている。]、ベンザミル(benzamil) [3,5-ジアミノ-6-クロロ-N-(ベンジルアミノアミノメチレン)ピラジンカルボキサミドとしても知られている。]、フェナミル(phenamil) [3,5-ジアミノ-6-クロロ-N-(フェニルアミノアミノメチレン)ピラジンカルボキサミドとしても知られている。]は、公知の化合物であり、E. Cragoeの米国特許第3,313,813号に開示されている。ここに使用される「アミロライド」、「ベンザミル」、「フェナミル」(ここでは「活性化化合物」とも呼ばれる。)の言葉は、薬剤学的に許容可能なそれらの塩類を含み、例えば、塩酸アミロライド、塩酸ベンザミルまたは塩酸フェナミル等(しかし、これらに限定されない。)が挙げられる。あるいは、本発明の組成物を調製するために使用されるアミロライド、ベンザミル、またはフェナミルは、アミロライド、ベンザミル、またはフェナミルの薬剤学的に許容可能な遊離塩基の形態でも良い。化合物の遊離塩基は塩よりも溶けにくいいため、肺にベンザミルまたはフェナミルをより持続的に放出する場合に使用される。

【0016】本発明の方法を実施するために使用される

生理学的に許容可能な塩類（ここでは、しばしば「活性化合物」と呼ばれる。）は、肺の内皮細胞から粘液への水の輸送を促進することにより肺の粘液分泌物を水和するものである。生理学的に許容可能な塩類は、肺の粘液分泌物を水和するための望ましい生物活性を保持し、望ましくない毒性作用は発揮しない塩類である。生理学的に許容可能な塩類は、典型的には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化コリン、N-メチル-D-グルカミンクロライドなどの塩化物の塩である。現在、塩化ナトリウムが好ましい。これらの塩は、吸入可能な乾燥粉末（下記に検討されている）または水溶液の形態で提供される。

【0017】本発明は、主にヒト被験者の治療に関する。被験者は、嚢胞性線維症患者であるかどうかは問わない。本発明は、イヌやネコ等のその他の哺乳動物の被験対象の治療にも獣医学的目的に使用できる。

【0018】ここに開示されている活性化合物は、適切な手段により被験者の肺に投与できる。ここに使用されている「同時に」という言葉は、併用効果を発揮することができる十分近い時間を意味する（即ち、同時とは同じ時間か、あるいは各投与の前または後の短時間に2つ以上の事象が発生してもよい）。「少なくとも片側の肺」とは、被験者の片側の肺または両側の肺に活性化合物を投与できるが、投与が片側の肺に限られる場合には、種々の活性化合物は同じ肺に投与すべきであることを意味する。

【0019】活性化合物は、好ましくは、被験者が吸入する単数または複数の活性化合物を含む吸入可能な粒子のエ어로ゾル懸濁の投与により投与される。活性化合物は、乾燥粉末吸入薬、計量された投与量の吸入薬、または液体/液体懸濁液などの種々の形態でエアロゾル化できるが、これらに限定されない。吸入可能な粒子は液体または固体であってもよい。米国特許第4,501,729号に記載されているように（出願者は、この特許と本明細書で引用されたその他の全ての特許の内容を取り込んで本明細書の一部をなすこととする。）、粒子は、アミロライド、ベンザミルまたはフェナミルなどのその他の治療成分を、気道粘液分泌物からの水の再吸収を阻害する有効量の選択された化合物と共に任意で含む。

【0020】粒状の医薬組成物は、分散または輸送を補助する担体と任意で組み合わせることができる。糖（即ち、乳糖、スクロース、トレハロース、マンニトール）のような適切な担体は、適当な比率（例えば、重量比で1対1）で、単数または複数の活性化合物と混合できる。

【0021】本発明を実施するための活性化合物を含む粒子は、吸入可能なサイズの粒子：即ち、吸入時に口腔または鼻腔と喉頭を通過し、肺の気管支と肺胞の中に入るのに十分小さいサイズの粒子を含むべきである。一般に、サイズが約1から10ミクロン（より好ましくは、サイズが約5ミクロン未満）の粒子が吸入可能である。

エアロゾルに含まれる吸入不可能なサイズの粒子は咽喉部に沈着し、のみこまれる傾向があり、エアロゾル中の吸入不可能な粒子の量は最小限にするのが好ましい。鼻腔投与に関しては、10～500 $\mu$ mの範囲の粒子径が鼻腔内に確実に保持するために好ましい。

【0022】エアロゾルを生産するための活性化合物の液体医薬組成物は、活性化合物を発熱物質を含まない滅菌水のような適切な賦形剤と組み合わせることにより調製できる。本発明を実施するために使用される高張食塩水は、好ましくは、発熱物質を含まない滅菌溶液で、1から15（重量）%の生理学的に許容可能な塩を含み、より好ましくは、3から7重量%の生理学的に許容可能な塩を含む。式（I）の化合物または薬剤学的に許容可能なその塩類が高張食塩水和物に含まれる場合には、それらは典型的には、約 $10^{-4}$ Mから約 $10^{-1}$ Mの濃度で、より好ましくは、約 $10^{-2}$ Mから約 $10^{-1}$ Mの濃度で含まれる。アミロライド、ベンザミルまたはフェナミルなどのその他の治療用化合物を任意で含めることができる（このような化合物を含める場合、食塩水は、好ましくは、0.3重量%以下の生理学的に許容可能な塩であり、より好ましくは、0.12重量%の生理学的に許容可能な塩である。）

【0023】微細化された活性化合物の吸引可能な乾燥粒子を含む固体粒子組成物は、乳鉢と乳棒で乾燥活性化合物をすりつぶし、次いで微細化された組成物を400メッシュの篩にかけ、大きな凝塊を破碎または分離することにより調製できる。活性化合物は単独（すなわち、固体粒子組成物は活性化合物を実質的に含むことができる。）、あるいは適切な比率で活性化合物と混合して（例えば、1対1の重量比）、肺または気道に送るために糖（即ち、乳糖、スクロース、トレハロース、マンニトール）またはその他の許容可能な賦形剤、分散剤、希釈剤または担体と組み合わせることもできる。乾燥粉末固体粒子組成物は、吹き付け乾燥、製粉、凍結乾燥、その他の本技術において公知の方法により入手できる。同様に、アミロライド、ベンザミルまたはフェナミル等のその他の治療用化合物も含める事ができる。

【0024】活性化合物を含む液体粒子のエ어로ゾルは、圧力で駆動するジェットネブライザーまたは超音波ネブライザー等の適切な手段により作製できる。米国特許第4,501,729号参照。ネブライザーは、活性化合物成分を含む溶液または懸濁液を、典型的には空気または酸素等の圧縮ガスを狭いベンチュリ管オリフィスを通して加速するか、または超音波により攪拌させることにより、治療用エアロゾルミストに変換する市販されている装置である。ネブライザーで使用するために適切な処方、液体担体中の活性化合物成分からなり、活性成分は処方の最大限40w/w%まで含むが、20w/w%未満が好ましい。担体は、典型的には水（最も好ましくは、発熱物質を含まない水）、または希釈水性アルコール溶液、好ましくは、等張に調製された希釈水性アルコール溶液であ

る。しかし、担体は、例えば、塩化ナトリウムを添加することにより体液と比較して高張でもよい。任意の添加剤には、処方が滅菌されずに調製された場合には、例えば水酸化安息香酸メチルのような防腐剤、抗酸化剤、香料、揮発油、緩衝剤、界面活性剤が含まれる。

【0025】 活性化化合物を含む固体粒子のエ어로ゾルも同様で、固体粒子薬物エ어로ゾル発生装置により生産できる。固体粒子薬物を被験者に投与するためのエ어로ゾル発生装置は、上記の様に吸入可能な粒子を作製し、計量された所定の投与量の薬物を含む一定容量のエ어로ゾルを、ヒトへの投与に適した速度で発生する。固体粒子エ어로ゾル発生装置の一例は、吸入器である。吸入器による投与に適した処方には、微細に粉碎された粉末が含まれ、これは吸入器により送られるか、あるいは鼻から吸い込む方法で鼻腔内に摂取される。吸入器内で、粉末（例えば、ここに記載されている治療を実施するために有効なその測定された投与量）は、典型的には、ゼラチンまたはプラスチックで作られたカプセルまたはカートリッジに入っており、これはその場で穴を空けられるか、開封されて、吸入により、あるいは手動ポンプにより装置に空気が通過することによって粉末が送られる。吸入器に使用される粉末は、活性成分のみか、あるいは活性成分、乳糖のような適切な粉末希釈剤、任意で界面活性剤を含む粉末ブレンドを含む。活性成分は、典型的には、処方の0.1から100w/wである。第二のタイプのエ어로ゾル発生装置の例は、投与量を調節できる吸入器を含む。計量された投与量吸入器は、典型的には液化高压ガスである推進剤(propellant)中に活性成分の懸濁液または溶液処方を含む、加圧エ어로ゾルディスペンサーである。使用上、これらの装置は、典型的には、10から200μリットルの調節された容量を送るように調整されたバルブを通して処方を発射し、活性成分を含む微細な粒子スプレイを発生する。適切な推進剤には、特定のクロロフルオロカーボン化合物、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタンおよびそれらの混合物が含まれる。処方上、さらに一種類以上の例えばエタノールのような補助溶媒(cosolvent)、オレイン酸または三オレイン酸ソルビタン等の界面活性剤、抗酸化剤、適切な香料をさらに含めることができる。

【００２６】クロロフルオロカーボンを含む推進剤とクロロフルオロカーボン以外を含む推進剤の両者を含め、どのような推進剤でも本発明の実施に使用できる。従って、本発明の実施に使用できるフルオロカーボンエрозル推進剤には、全ての水素がフッ素で置換されたフルオロカーボン推進剤、全ての水素が塩素と少なくとも一個のフッ素で置換されたクロロフルオロカーボン推進剤、水素を含むフルオロカーボン推進剤、および水素を含むクロロフルオロカーボン推進剤が含まれる。このような推進剤の具体例として以下が挙げられるが、これら

に限定されない：CF<sub>3</sub>-CHF-CF<sub>2</sub>H；CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H；CF<sub>3</sub>-CH  
F-CF<sub>3</sub>；CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>；CF<sub>3</sub>-CHCl-CF<sub>2</sub>Cl；CF<sub>3</sub>-CHCl-CF<sub>3</sub>；  
cy-C(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CHCl；CF<sub>3</sub>-CHCl-CH<sub>2</sub>Cl；CF<sub>3</sub>-CHF-CF<sub>2</sub>Cl；CF  
<sub>3</sub>-CHCl-CFHCl；CF<sub>3</sub>-CFCl-CFHCl；CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H；CF<sub>3</sub>-CF  
<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>-CFH<sub>2</sub>；CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-CFH<sub>2</sub>；CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl；  
CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl；CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；CF  
<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H；CF<sub>3</sub>-CHF-CHF-CF<sub>3</sub>；CF<sub>3</sub>-O-CF<sub>3</sub>；CF<sub>3</sub>-O-  
CF<sub>2</sub>H；CF<sub>2</sub>H-H-O-CF<sub>2</sub>H；CF<sub>2</sub>H-O-CFH<sub>2</sub>；CF<sub>3</sub>-O-CH<sub>3</sub>；CF<sub>3</sub>-O-  
-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H；CF<sub>3</sub>-O-CF<sub>2</sub>-O-CF<sub>3</sub>；cy-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-O-CF<sub>2</sub>-；cy-  
CHF-CF<sub>2</sub>-O-CF<sub>2</sub>-；cy-CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-O-CF<sub>2</sub>；cy-CF<sub>2</sub>-O-CF<sub>2</sub>-O-  
CF<sub>2</sub>-；CF<sub>3</sub>-O-CF<sub>2</sub>-Br；CF<sub>2</sub>H-O-CF<sub>2</sub>-Br；およびそれらの混  
合物。式中、「cy」は、環式化合物を意味する。この場  
合、表示されている構造式の両端の末端共有結合は同一  
であり、両端の末端基が互いに共有結合する。特に好ま  
しくは、1,1,1,2-テトラフルオロエタン（推進剤134a）  
およびヘプタフルオロプロパン（推進剤227）等のヒド  
ロフルオロアルカンである。フルオロポリマーのような  
安定剤は、Johnsonの米国特許第5,376,359号に記載され  
ているように、フルオロカーボン推進剤の処方に任意で  
含めることができる。

【0027】エーロゾルは、固体または液体粒子から形成される場合でも、約10から150リットル/分の速度で、好ましくは約30から150リットル/分、最も好ましくは約60リットル/分の速度でエーロゾル発生装置により発生できる。薬物量の多いエーロゾルほど、より急速に投与できる。典型的には、各エーロゾルは患者に約30秒間から約20分間、患者に投与でき、好ましくは、約5分から10分間の投与時間である。

【0028】式(1)の化合物、または薬剤学的に許容可能なその塩の投与量は、治療される状況と被験者の状態によって変わるが、一般に被験者の気道表面で活性化化合物の溶解濃度が約 $10^{-5}$ から約 $10^{-2}$ モル/リットルまでまたは $10^{-1}$ モル/リットルまででさえでもよく、より好ましくは、約 $10^{-5}$ から約 $10^{-1}$ モル/リットル、最も好ましくは、約 $10^{-4}$ から約 $10^{-3}$ まで、約 $10^{-1}$ モル/リットルまでに達するのに十分な量であろう。投与される活性化化合物の溶解度に応じて、一日量を一回または数回に分けて投与することができる。

【0029】喀痰検体を、その中の感染性微生物種を検出するために細胞、細菌またはDNA分析に供する場合、まず喀痰検体をN-アセチル-L-システイン（NALC）および水酸化ナトリウム等の融解剤で分解する。

【0030】上記のように、本発明はニューモシスティスカリニ肺炎とマイコバクテリア感染症の検出に使用される粘液検体の収集に特に有用である。ここで使用される「マイコバクテリア」という言葉は、本技術における従来の意味を持ち、抗酸性、非運動性、桿状細菌を示す。一般的にはB. Davis et al., Microbiology, 724-742 (第8版、1980)を参照。一般に全てがマイコバクテリウム科に属する。具体例として、マイコバクテリア



は、マイコバクテリウムアフリカナム(*Mycobacterium africanum*)、トリ型結核菌(*M. avium*)、ウシ型結核菌(*M. bovis*)、ウシ型結核菌-BCG(*M. bovis*-BCG)、マイコバクテリウムキロナエ(*M. chelonae*)、マイコバクテリウムフォルツイタム(*M. fortuitum*)、マイコバクテリウムゴルドナエ(*M. gordonae*)、マイコバクテリウムイントラセルラエ(*M. intracellulae*)、マイコバクテリウムカンサシ(*M. kansasii*)、らい菌(*M. leprae*)、マイコバクテリウムミクロチ(*M. microti*)、パラ結核菌(*M. paratuberculosis*)、マイコバクテリウムスクロフラセウム(*M. scrofulaceum*)、およびヒト結核菌(*M. tuberculosis*)が挙げられるが、これらに限定されない。本発明は、結核性(*tuberculosis*)および非結核性(*non-tuberculosis*)マイコバクテリウムの両者の診断に有用で、トリ型結核菌複合感染症の診断に有用である。

【0031】本発明は以下の実施例に詳細に説明されているが、これらに限定されるものではない。

#### 【0032】

##### 【実施例】実施例1

##### UTPとそれに続く高張食塩水の投与

被験者にPari LC Plus ネブライザーによりUTP溶液(発熱物質を含まない0.9%(重量)の滅菌食塩水中の $10^{-2}$  M UTP)のエ어로ゾルを10分間吸入させる。その後、被験者にネブライザーにより高張食塩水(発熱物質を含まない3%の滅菌食塩水)のエ어로ゾルを10分間吸入させる。エ어로ゾル吸入中とエ어로ゾル吸入後、被験者に咳をさせ、エ어로ゾル吸入中とエ어로ゾル吸入停止後20分間にわたり全ての喀痰を収集する。喀痰はプラスチック喀痰容器に採取する。このようにして得られた喀痰を临床上必要な間、内容に関して分析する。これには、銀染色および免疫蛍光法による肺の新生物に関する細胞検査、ニューモシスティスカリニの様な感染性物質の分析が含まれる。この方法は、培養、免疫細胞化学、および分子(PCR、その場での(*in situ*)ハイブリッド形成)技術を用いて、細菌、ウイルス、マイコプラズマ等の肺下部のその他の微生物の診断に応用できる。

#### 【0033】実施例2

##### アミロライドを含むUTPの投与

本実施例は、UTPが発熱物質を含まない0.12%の滅菌食塩水に溶解され、その溶液に $10^{-2}$  Mアミロライドも含まれている以外は、上記実施例1と実質的に同じ方法で実施される。

#### 【0034】実施例3

##### 高張食塩水とそれに続くUTPの投与

本実施例は、高張食塩水を最初に投与し、その直後にUTP溶液を投与する以外は、上記実施例1と本質的に同じ方法で実施される。投与の継続時間および濃度は同様である。

#### 【0035】実施例4

##### 高張食塩水中のUTPの同時投与

本実施例は、上記実施例1の変法により実施される。 $10^{-1}$  UTPを高張食塩水に希釈して、ネブライザーにより発生させたエ어로ゾルを15分間吸入させることにより一種類の溶液を患者に投与する。

#### 【0036】実施例5

##### UTP投与とそれに続く検体収集

本方法は、高張食塩水を別に投与しない以外は、上記実施例1と実質的に同じ方法で実施される。被験者にPari LC Plus ネブライザーによりUTP溶液(発熱物質を含まない0.9%(重量)の滅菌食塩水中の $10^{-2}$  M UTP)のエ어로ゾルを10分間吸入させる。エ어로ゾル吸入中とエ어로ゾル吸入後、被験者に咳をさせ、エ어로ゾル吸入中とエ어로ゾル吸入停止後20分間にわたり全ての喀痰を収集する。喀痰はプラスチック喀痰容器に採取する。このようにして得られた喀痰を実施例1に記載されている様に分析する。この方法は、培養、免疫細胞化学、および分子(PCR、その場での(*in situ*)ハイブリッド形成)技術を用いて、細菌、ウイルス、マイコプラズマ等の肺下部のその他の微生物の診断に応用できる。

#### 【0037】実施例6

##### 固体粒子UTPの投与

本実施例は、固体粒子UTPまたは薬剤学的に許容可能な塩、例えば、上述の方法、あるいはBoucherの米国特許第5,292,498号に記載されている方法により調整されたUTP酸ナトリウムを実質的に含む吸入可能な乾燥粉末を被験者に投与する以外は、上記実施例5と本質的に同じ方法で実施される。喀痰検体を、上記実施例1および5に記載されている方法により収集し、上記実施例1および5に記載されている方法により分析する。

【0038】前記実施例は本発明を説明するためのもので、本発明を制限する事を目的とするものではない。特に、容量、時間、数量は上記に具体的に示されたものとは異なる可能性がある。したがって、本発明は以下の請求項により定義され、請求項と同等物もその中に含まれる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C057 BB02 CC01 DD01 LL10 LL12  
LL18 LL22  
4C086 AA01 AA02 AA03 EA17 MA01  
MA04 NA14 ZA63